

# Behavioural studies in Prader-Willi Syndrome

Citation for published version (APA):

Boer, H. (2004). *Behavioural studies in Prader-Willi Syndrome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20041124hb>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2004

**DOI:**

[10.26481/dis.20041124hb](https://doi.org/10.26481/dis.20041124hb)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

The study of patients with Prader-Willi Syndrome (PWS) offers an opportunity to relate specific behaviours to defined genetic abnormalities. PWS is associated with an absence of a paternal contribution to a defined area of chromosome 15. The syndrome is characterised by hypotonia and hypogonadism at birth, and extreme hyperphagia which starts in early childhood. Most adults with PWS are overweight, which can result in a reduced life expectancy. Certain behavioural and personality characteristics (including obsessive-compulsive symptoms and psychosis) appear to be common in PWS and we set out to discover whether these behaviours could be explained through other means, such as the fact that most people with PWS have mental retardation (learning disability), and many are obese.

*Chapter 1* aims to give an overview of the up to date knowledge of PWS that led to the research presented in this thesis. Chapter 1.2 summarises the clinical presentation of PWS, comparing the original study on PWS with later studies, and commenting on how the discovery of the genetic causes of PWS led to a different approach to diagnosing the disorder.

In Chapter 1.3 previous studies on the epidemiological data on PWS are discussed. As previous epidemiological studies involved relatively small populations, and were done before genetic testing became widespread, we attempted to estimate the population prevalence, the birth incidence and mortality rates of people with PWS in a population of 5 million people, using confirmed genetic diagnoses where possible (*Chapter 2*). We found a population prevalence of at least 1:52 000, a birth incidence of at least 1:29 000 and an overall death rate of about 3% per year. Further population studies have found very similar birth incidences (see chapter 8.2).

Chapter 1.4 gives a brief summary on the genetic features of the syndrome, including a description of the phenotypically different, but genetically similar Angelman Syndrome, and the different genetic causes of PWS including deletion, uniparental disomy and imprinting defect.

Chapter 1.5 summarises previous studies on the cognitive abilities of people with PWS, including the finding that cognitive performances differ between the two main (deletion and uniparental disomy) genetic subgroups of PWS. In our study (*Chapter 3a*) we therefore attempted, in a population sample, to establish what mechanisms can explain the distribution of cognitive ability in those with PWS

and to find whether there were any systematic cognitive differences between the deletion and UPD subgroups of PWS. We found that the population sample had an approximately normal IQ distribution, and that the mean IQ was 40 points below that of the general population. The cognitive profiles of those with disomies differed from both those with deletions and the comparison LD group (the latter two groups were very similar) in terms of better verbal abilities and impaired coding ability, and some people with PWS deletions were found to have strong visuo-spatial skills. In our study on academic underachievement in PWS (*Chapter 3b*), we examined the relationship between cognitive abilities of people with PWS and academic achievement in reading, writing and arithmetic, using a comparison group of people who had been thought to have PWS, but were found not to have the disorder, together with a group of people with learning disabilities not caused by PWS. The aims of this study were to investigate whether attainments which people with PWS might have been expected to achieve on the grounds of their IQ were achieved, and to ask which factors might be associated with any underachievement. We found that those who attended special schools achieved relatively lower academic scores than those who attended mainstream schools, and we hypothesise that this may be associated with children with PWS with emotional and behavioural problems being more likely to be placed in special schools, and we propose that a failure to recognise and address the specific educational needs that associated with this combination of poor socialisation skills and complex maladaptive behaviours may explain these findings.

An overview of previous studies on behavioural studies of people with PWS is given in chapter 1.6. Before the mid-1990s few studies had used screening instruments or standardised measures of behavioural abnormalities or personality among individuals with PWS. We therefore used a widely used standardised instrument (the Aberrant Behavioral Checklist) to compare maladaptive behaviours of adults with PWS with those of adults with learning disability using social service and voluntary sector community residential facilities. This study is presented in *Appendix 1*, and concludes that temper tantrums, self-injury, impulsiveness, lability of mood, inactivity and repetitive speech are characteristic behaviours in PWS in adult life. In two further studies we used standardised instruments to compare the behaviour of patients with PWS with patients with other genetic syndromes. In *Chapter 4a* we again used the Aberrant Behavior Checklist to examine problem behaviours in individuals who had one of three chromosome deletion disorders (cri du chat syndrome, Prader-Willi syndrome caused by deletion, and Smith-Magenis syndrome). We found that the results relating to Prader-Willi syndrome were largely consistent with previous research using other methodologies, and that all three chromosome deletion disorders are associated with greater ratings of severity of problem behaviours than the comparison groups on at least one sub-scale of the checklist. Our study on the development and

behaviour in a sample of 210 children and adults with Prader-Willi syndrome (PWS) is presented in *Chapter 4b*. In this study we used the Society for the Study of Behavioural Phenotypes Postal Questionnaire, a 98 question structured interview with 8 developmental domains and 10 behavioural domains. Adults with PWS had more problems than children with daytime sleepiness and other sleep problems, unusual routines, and self-injury; and fewer problems with faddy eating, verbal abuse and stubbornness. Changeable mood was a problem for both adults and children; adults had more problems with low mood. The Society for the Study of Behavioural Phenotypes Postal Questionnaire was also used on a sample of patients with Rubinstein-Taybi syndrome, which is associated with micro-deletions at 16p13.3, and this study is presented as *Appendix 2* in order to allow comparison with chapter 4b.

Chapter 1.7 includes a brief review of the literature on compulsive and ritualistic behaviours in those with PWS. No population-based research, and no research with an appropriate control group had been done, which led to our research presented in *Chapter 5*. We found that PWS was associated with high rates of ritualistic behaviours such as the need to ask or to tell something, insistence on routines, hoarding and ordering objects, and repetitive actions and speech, compared to a control group of people with learning disability and high body-mass indices. Typical obsessive-compulsive symptoms such as checking, counting and cleaning compulsions, or obsessional thoughts, were not found in the PWS group.

Chapter 1.8 summarises previous studies on PWS and psychotic symptoms. In order to confirm whether psychotic symptoms are more common than expected in people with PWS, six people with PWS and psychosis are described in *Chapter 6a*. We concluded that it was likely that there was an association between PWS and psychotic symptoms, although in this paper no correlation with a single genetic abnormality was found. In *Chapter 6b* we were able to investigate the relation between genetic subtypes of the syndrome and psychiatric morbidity in a population-based study of PWS. We found that psychotic illness was associated with PWS caused by disomy, but not with PWS caused by deletion of chromosome 15. This finding was subsequently confirmed by further studies (see Chapter 8.6). Chapter 1.9 gives an introduction to the study of event-related potentials in people with PWS. Recordings of event-related brain activity was used to examine whether the striking differences between the genetic subtypes, such as the heightened vulnerability of PWS patients with uniparental disomy for affective psychoses, and the dissimilar cognitive profiles were supported by psycho-physiological studies (*Chapter 7a* and *Chapter 7b*). In the first study (chapter 7a) we found that those with PWS caused by uniparental disomy had lower performance and slower reaction times than those with PWS caused by deletion and than a control group in a response inhibition task. These psycho-physiological data support the

psychological findings of differences in phenotype between parental deletion and uniparental disomy PWS subgroups. In the second study (chapter 7b) we concluded that those with deletion have relatively better visual skills, and those with UPD relatively better auditory skills. We also found some support for the previous finding of high scores on items relating to autistic spectrum disorder in PWS.

The discussion (*Chapter 8*) compares the findings in this thesis with other studies, and concludes that the behaviours associated with PWS constitute at least one classical behavioural phenotype with the genetic subtypes (deletion and uniparental disomy) resulting in subtly different behavioural phenotypes. A number of suggestions are made regarding future research.

## Samenvatting

Onderzoek aan patiënten met het Prader-Willi Syndroom (PWS) maakt het mogelijk relaties aan te tonen tussen specifiek gedrag en genetische afwijkingen. PWS gaat samen met een afwezigheid van de paternale contributie aan een bepaald gebied van chromosoom 15 (15q11-13). Het syndroom wordt onder andere gekarakteriseerd door neonatale hypotonie en hypogonadisme en extreme hyperfagie beginnend in de vroege kinderjaren. De meeste volwassenen met PWS hebben overgewicht, hetgeen kan resulteren in een gereduceerde levensverwachting. Bepaalde gedrags- en persoonlijkheidseigenschappen, dwangneurotische symptomen en psychosen blijken vaak voor te komen in PWS. In dit proefschrift wordt geprobeerd te bepalen of dit gedrag andere oorzaken kan hebben, zoals het feit dat de meeste mensen met PWS een verstandelijke handicap en overgewicht hebben.

In *hoofdstuk 1* wordt een overzicht gegeven van de kennis van PWS die tot het onderzoek van dit proefschrift leidde. In paragraaf 1.2 wordt de klinische presentatie van PWS samengevat en een vergelijking gemaakt tussen de originele studie over PWS en recentere studies. In paragraaf 1.2 wordt ook besproken hoe de ontdekking van de genetische oorzaken van PWS tot een veranderde benadering van het diagnosticeren van het syndroom leidde.

In paragraaf 1.3 worden eerdere studies over de epidemiologische gegevens over PWS besproken. Vorige epidemiologische studies beschreven vrij kleine populaties en vonden plaats vóór genetische testen wijdverspreid werden gedaan. Een schatting werd gemaakt van de prevalentie, de geboorte-incidentie en het sterftecijfer van mensen met PWS in een bevolking van 5 miljoen mensen, waar mogelijk gebruik makend van genetische diagnoses (*hoofdstuk 2*). Een prevalentie van minstens 1:52 000, een incidentie van minstens 1:29 000 en een sterftecijfer van ongeveer 3% per jaar werd gevonden. Hieropvolgende bevolkingsstudies vonden zeer vergelijkbare geboorte-incidenties (zie paragraaf 8.2).

In paragraaf 1.4 wordt een korte samenvatting gegeven van de genetische eigenschappen van het syndroom, met inbegrip van een beschrijving van het fenotypisch verschillende, maar genetisch overeenkomstige Angelman Syndroom en de verschillende genetische oorzaken van PWS met inbegrip van deletie, uniparentele disomie en imprinting defect.

In paragraaf 1.5 worden eerdere studies samengevat over de cognitieve capaciteiten van mensen met PWS, met inbegrip van de bevinding dat de cognitieve

prestaties tussen de twee meest voorkomende (deletie en uniparentele disomie (UPD)) genetische subgroepen van PWS verschillen. In *hoofdstuk 3a* werd daarom geprobeerd om, in een bevolkingssteekproef, vast te stellen welke mechanismen de distributie van cognitieve capaciteiten in mensen met PWS kunnen verklaren en uit te vinden of er tussen de deletie- en UPD subgroepen van PWS systematische cognitieve verschillen waren. Het IQ in de bevolkingssteekproef bleek een ongeveer normale distributie te hebben, met een gemiddelde IQ 40 punten onder dat van de totale bevolking. De cognitieve profielen van de groep met disomieën verschilden van zowel die met deleties als van de vergelijkingsgroep met verstandelijke handicap (de laatstgenoemde twee groepen waren zeer vergelijkbaar) in termen van betere mondelinge capaciteiten en verminderd coderend vermogen. Sommige mensen met PWS veroorzaakt door deletie bleken sterke visuo-spatieële vaardigheden te hebben. In het onderzoek naar het academisch onvoldoende presteren in PWS (*hoofdstuk 3b*), werd het verband onderzocht tussen cognitieve capaciteiten van mensen met PWS en schoolprestaties in lezen, schrijven en rekenkunde, gebruik makend van een vergelijkingsgroep van mensen waarvan eerst verondersteld werd dat ze PWS hadden, maar waarvan later bleek dat ze het syndroom niet hadden, en met een groep van mensen met verstandelijke handicap dat niet door PWS werd veroorzaakt. De doelstellingen van deze studies waren om te onderzoeken of de vaardigheden werden bereikt die van mensen met PWS zouden kunnen worden verwacht in verband met hun IQ, en om te bepalen welke factoren met het onvoldoende presteren zouden kunnen worden geassocieerd. Mensen met PWS die scholen voor moeilijk lerende kinderen hadden bezocht bereikten relatief lagere academische scores dan diegenen die op gewone scholen hadden gezeten. Dit lijkt samen te hangen met het feit dat kinderen met PWS die emotionele en gedragsproblemen hebben eerder in speciale scholen worden geplaatst. Verondersteld wordt dat het verzuim om de specifieke onderwijsbehoeften die samengaan met deze combinatie van slechte socialisatievaardigheden en complex onaangepast gedrag te erkennen, deze bevindingen kan verklaren.

Een overzicht van eerdere studies over gedrag van mensen met PWS wordt gegeven in paragraaf 1.6. In deze studies werd bijna geen gebruik gemaakt van screeningsinstrumenten of gestandaardiseerde metingen van gedragsafwijkingen of persoonlijkheidskenmerken onder mensen met PWS. Een wijd gebruikt gestandaardiseerd instrument (Aberrant Behavioural Checklist) werd daarom nu gebruikt om onaangepast gedrag van volwassenen met PWS te vergelijken met die van beschermd wonende volwassenen met een verstandelijke handicap. Deze studie wordt gepresenteerd in *Bijlage 1* en concludeert dat woedeaanvallen, zelfverwonding, impulsiviteit, stemmingslabiliteit, inactiviteit en repeterende spraak kenmerkend voor het gedrag bij volwassenen met PWS zijn. In twee verdere

studies werden gestandaardiseerde instrumenten gebruikt om het gedrag van patiënten met PWS met patiënten met andere genetische syndromen te vergelijken.

*Hoofdstuk 4a* bevat de resultaten van onderzoek met de Aberrant Behavioral Checklist om probleemgedrag in individuen te onderzoeken die één van drie deletiesyndromen (cri du chat syndroom, Prader-Willi syndroom veroorzaakt door deletie, en Smith-Magenis syndroom) hadden. Deze resultaten met betrekking tot het PWS waren grotendeels vergelijkbaar met eerder onderzoek dat van andere methodologieën gebruik had gemaakt. Alle drie deletiesyndromen bleken samen te gaan met ernstiger probleemgedrag dan de vergelijkingsgroepen op minstens één sub-scale van de checklist. Het onderzoek naar de ontwikkeling en het gedrag in een steekproef van 210 kinderen en volwassenen met PWS wordt gepresenteerd in *hoofdstuk 4b*. In deze studie werd gebruik gemaakt van de Society for the Study of Behavioural Phenotypes Postal Questionnaire, een gestructureerd gesprek met 98 vragen over acht ontwikkelingsdomeinen en tien gedragsdomeinen. De volwassenen met PWS hadden meer problemen dan de kinderen met slaperigheid overdag en andere slaapproblemen, ongebruikelijke routines en zelfverwonding; en minder problemen met grillig eten, verbale agressiviteit en koppigheid. Veranderlijke stemming was een probleem voor zowel volwassenen als kinderen; volwassenen hadden meer problemen met depressieve stemming. De Study of Behavioural Phenotypes Postal Questionnaire werd ook gebruikt bij een steekproef onder patiënten met Rubinstein-Taybi syndroom, dat door microdeletions bij 16p13.3 wordt veroorzaakt en deze studie wordt gepresenteerd als *Bijlage 2* om vergelijking met hoofdstuk 4b mogelijk te maken.

Paragraaf 1.7 bevat een kort overzicht van de literatuur over dwangmatig en ritualistisch gedrag bij mensen met PWS. Bevolkingsonderzoek en onderzoek met geschikte controlegroepen werden niet eerder gedaan, hetgeen leidde tot het onderzoek dat in *hoofdstuk 5* wordt gepresenteerd. In vergelijking met een controlegroep van mensen met verstandelijke handicap en hoge body-mass indices werd PWS geassocieerd met een hoge mate van ritualistisch gedrag, zoals de behoefte om iets te vragen of te vertellen, het aandringen op routines, hamsteren en ordenen van voorwerpen, en herhaalde handelingen en uitlatingen. Typische dwangneurotische symptomen zoals controleren, tel- en schoonmaakdwang of dwangmatige gedachten, werden niet gevonden bij de groep met PWS.

Paragraaf 1.8 vat eerdere studies over PWS en psychotische symptomen samen. In *hoofdstuk 6a* wordt een aantal mensen met PWS en psychose beschreven. Uit deze studie bleek dat het waarschijnlijk was dat er een samenhang tussen PWS en psychotische symptomen bestond, hoewel in dit artikel geen aanwijzing werd gevonden dat er een samenhang was tussen psychose en een bepaalde genetische afwijking. In *hoofdstuk 6b* wordt de relatie onderzocht tussen genetische subtypes van het syndroom en psychiatrische morbiditeit van PWS in een bevolkingsstudie. Psychosen bleken geassocieerd te zijn met PWS die door disomie wordt



veroorzaakt, maar niet met PWS veroorzaakt door deletie van chromosoom 15. Deze bevindingen werden bevestigd door andere studies (zie Paragraaf 8.6).

Paragraaf 1.9 bevat een introductie over onderzoek naar event-related potentials in mensen met PWS. Registraties van event-related hersenenactiviteit werden gebruikt om te onderzoeken of de opvallende verschillen tussen de genetische subtypes, zoals de verhoogde kwetsbaarheid van patiënten met PWS met UPD voor affectieve psychosen en de ongelijke cognitieve profielen door psychofysiologische studies worden gesteund (*hoofdstuk 7a* en *hoofdstuk 7b*). In de eerste studie (*hoofdstuk 7a*) wordt geconcludeerd dat diegenen met PWS veroorzaakt door uniparentele disomie lagere prestaties en langzamere reactietijden hadden dan diegenen met PWS veroorzaakt door deletie en een controlegroep in een reactie-inhibitietask. Deze gedragsgegevens steunen eerdere psychologische bevindingen van verschillen in fenotype tussen deletie en disomie subgroepen bij PWS. De tweede studie (*hoofdstuk 7b*) betreft de analyse van de psychofysiologische gegevens. Hieruit blijkt dat mensen met PWS veroorzaakt door deletie relatief betere visuele vaardigheden, en PWS personen met UPD relatief betere auditieve vaardigheden hadden.

Het geheel wordt afgesloten met een discussie (*hoofdstuk 8*), waarin de bevindingen van deze thesis vergeleken worden met andere studies. Het is misschien wel gerechtvaardigd om niet te spreken van één klassiek gedragsfenotype, maar van twee verschillende gedragsfenotypes gerelateerd aan deletie en disomie. Een aantal suggesties wordt gedaan over toekomstig onderzoek.